

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

**доктора медицинских наук Кунгурцева Евгения Вадимовича на диссертацию Лебедева Игоря Сергеевича «Предотвращение эмболии лёгочных артерий и её рецидива при венозном тромбозе», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.17 – хирургия**

### **Актуальность темы диссертации.**

Актуальность диссертационной работы Лебедева И.С., которая посвящена проблеме тромбоза в системе нижней полой вены и его основного осложнения – тромбоз эмболии легочных артерий очевидна. На основании статистических данных её встречаемость возрастает. Так, по данным когортного исследования проведенного в Дании (за период с 2004 по 2014 годы), ее частота возросла с 45 до 83 случаев на 100000 населения. ТЭЛА продолжает сопровождать все направления медицины. Например, среди пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями, она диагностируется в 7,3%. Несмотря на проводимые профилактические мероприятия, ВТЭО в хирургии рака ободочной кишки составляют не менее 4%. По мнению ряда авторов, вероятность случаев легочной эмболии ассоциируется с локализацией опухоли. Так, наиболее часто, она осложняет течение рака яичников, поджелудочной железы, головного мозга, матки. Безусловно это удел не только пациентов со злокачественными новообразованиями. Даже при беременности она диагностируется в 1-3 случаях на 10000 пациенток, оставаясь одной из причин материнской смертности в развитых странах. Такую патологию как тромбоз флебитом поверхностных вен ТЭЛА сопровождает в 6,9% случаев.

Несмотря на успехи в лечении пациентов с легочной эмболией, 30-ти и 90 дневная летальность хотя и снижаются, но остаются по-прежнему высокими – 11% и 18% соответственно [Lehnert P. et all. Thromb Haemost. 2018]. Начиная с 2014 года концепция лечения пациентов с ТЭЛА претерпела существенные изменения. Все реже используется системный тромболизис, основная роль

отводятся антикоагулянтам, проводятся попытки применения эндоваскулярных вмешательств в комбинации с редуцированными дозами тромболитических средств для лечения пациентов с промежуточно-высоким риском летального исхода. Между тем в России, тяжесть легочной эмболии традиционно оценивается по объему поражения легочного артериального русла (чаще всего по данным компьютерной томографии органов грудной клетки) на основании чего строится и лечебная тактика. В этой связи остаются нерешенными вопросы выбора приоритетных инструментальных методов (место Эхо-КГ) в определении тяжести легочной эмболии, тактики при выявлении флотирующего тромба в системе нижней полой вены и массивной легочной эмболии в случае наличия/отсутствия гемодинамических расстройств у пациента, определения показаний к хирургической профилактике повторной ТЭЛА (на основании тяжести предшествующей эмболии, характера и локализации проксимальной части тромба, коморбидного статуса пациента). Требуют уточнения вопросы о роли прямых методов хирургической профилактики первичной и рецидивной ТЭЛА в современной клинической практике с учетом появления на рынке новых пероральных антикоагулянтов. Таким образом, работа Лебедева И.С., целью которой стала разработка современной концепции предотвращения первичной либо рецидивной ТЭЛА, представляется важной и актуальной.

#### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Представленная диссертационная работа Лебедева И.С. полностью отвечает требованиям по специальности 14.01.17 – хирургия.

Положения, выносимые на защиту, исходят из данных, полученных в ходе диссертационной работы. Результаты исследования получены на анализе большого значительного числа больных с тромбозом системы нижней полой вены в том числе осложненного ТЭЛА.

Представленные выводы полностью соответствуют задачам, поставленным автором, цель достигнута. Практические рекомендации обоснованы полученным

материалом, их достоверность не вызывает сомнений и отражает суть проведенного научного исследования.

### **Достоверность и новизна исследования, полученных результатов**

На значительном клиническом материале получены данные о предикторах ТЭЛА на догоспитальном этапе, частоте легочной эмболии в стационарных условиях в том числе в случаях, когда она явилась непосредственной причиной смерти, изучены возможные ее источники, частота случаев «эмболии без остатка». Установлены факторы риска, наиболее часто присутствующие у пациентов с тромбозом в системе нижней полой вены.

На основании проведенного исследования предложен алгоритм применения различных моделей кава-фильтров, уточнены показания к его имплантации, в том числе после эндоваскулярной катетерной тромбэктомии из нижней полой вены, его удалению. С использованием методов статистического анализа определена вероятность возникновения такого события как отрыв флотирующей части тромба (риск легочной эмболии) в зависимости от ее протяженности и локализации. Кроме того, также определена вероятность наступления таких событий как фиксация свободной части тромба, уменьшение ее длины из-за ретракции тромба на фоне антикоагулянтной терапии. Использование только антикоагулянтов у данной категории больных позволило воздержаться от выполнения им хирургической профилактики ТЭЛА без увеличения летальности.

Пересмотрены термины массивная/немассивная ТЭЛА на основании соотнесения объема поражения легочного артериального русла с данными функциональных исследований работы сердца, что позволило уточнить (получить объективные данные) тяжесть ТЭЛА и выбрать оптимальную тактику как её лечения, так и предотвращения, в том числе с использованием прямых хирургических методов профилактики.

Достоверность полученных результатов подтверждается дизайном научного исследования, большим числом включенных в исследование пациентов, применением современных методов статистического анализа.

## **Содержание и оформление диссертационного исследования**

Диссертационная работа включает введение, шесть глав (пять из которых включают данные автора), заключение, выводы и практические рекомендации. Материал представлен 42 таблицами, 93 рисунками и 14 клиническими наблюдениями. Список литературы включает 378 источников из которых 65 отечественных и 313 зарубежных. Диссертация оформлена с соблюдением всех требований к работам, направляемым в печать.

Введение содержит данные об актуальности, в нем обозначены цель и задачи научного исследования, показаны его научная новизна и практическое значение результатов исследования.

В диссертации отсутствует единый обзор литературы, он представлен в начале соответствующих глав. В связи с этим, первая глава посвящена материалам и методам. Следует сказать, что исследование выполнено на большом числе наблюдений (это около 2000 клинических и патологоанатомических случаев). Для статистического анализа использованы сопоставимые группы, дана подробная их характеристика. В работе применены современные инструментальные и лабораторные методы, они легко воспроизводимы (например, в других лечебных учреждениях), имеют стандартные протоколы. В этой связи, важным разделом работы стало изучение соотношения локализации эмболического поражения лёгочного артериального русла, установленного при ангиопульмонографии либо компьютерной томографии, со степенью выраженности клинических проявлений ТЭЛА и данными Эхо-КГ, что позволило определить приоритетные клинические симптомы и Эхо-КГ критерии, свидетельствующие о тяжести перенесенной эмболии. О тяжести больных включенных в исследование свидетельствует тот факт, что каждый третий пациент перенес системный тромболизис в связи с высоким либо крайне высоким риском летального исхода (IV и V классы по PESI), 43% больных имели при поступлении флотирующий тромб в системе нижней полой вены.

В главе 2 автором получены данные о частоте развития ТЭЛА, её характере и источниках, проведен сравнительный анализ эпидемиологии заболевания за последние 50 лет. Установлено, что несмотря на разработку и внедрение в клиническую практику современных способов антикоагулянтной и хирургической профилактики венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) за последние десятилетия имеется рост не только посмертной регистрации ТЭЛА (в 4,9 раза), но и случаев фатальной легочной эмболии (как непосредственной причины смерти). Также отмечено, что тромбоэмболия легочных артерий у пациентов с тромбозом в системе нижней полой вены встречается чаще у лиц мужского пола, частота пациентов переживающих на догоспитальном этапе эпизод ТЭЛА (выживших) с возрастом уменьшается (при прочих равных условиях с увеличением возраста пациента на 1 год на момент госпитализации встречаемость ТЭЛА уменьшается в 1,01 раза). Ряд интересных данных получены автором о факторах, провоцирующих развитие тромбоза и ТЭЛА. Так, например, беременность и послеродовой период в течение ближайших 45 суток не увеличивают вероятность развития ТЭЛА при венозном тромбозе. При этом, её вероятность связана со сроком, прошедшим с момента хирургической операции: среди пациентов, перенесших оперативное вмешательство более 2 недель назад, легочная эмболия встречается в 1,6-2,4 раза ниже, чем среди тех, у которых операция состоялась в предшествующие 2 недели. Наиболее часто встречающимися факторами риска возникновения венозного тромбоза были злокачественные новообразования, травма и оперативные вмешательства, но ни одно из этих состояний существенным образом не влияло на частоту развития ТЭЛА. Такими предикторами являются мужской пол, проксимальная форма тромбоза, двусторонний его характер и наличие у пациента тяжелой патологии терапевтического профиля.

Глава 3 посвящена хирургическим методам предотвращения ТЭЛА. Обзор содержит данные литературы последних лет и освещает все, в том числе и прямые хирургические методы. В нем автор констатирует, что выделение основными профессиональными сообществами помимо абсолютных ряда относительных

показаний к размещению кава-фильтра, неминуемо приводит к увеличению случаев его использования с превышением требований. Примененный многофакторный регрессионный анализ позволил установить, что вероятность отрыва тромба и его миграция в легочное артериальное русло возрастает с увеличением возраста пациента (с каждым годом на 1,03 раза). Кроме того, наиболее опасным венозным сегментом в плане отрыва тромба является общая бедренная вена, возможно в силу впадения в нее крупных венозных коллатералей или ее соответствие зоне сгибания паховой области. Установлена протяженность флотирующей части тромба (4,5 см), дальнейшее увеличение которой статистически достоверно ведет к возрастанию риска отрыва тромба. Неблагоприятными прогностическими факторами развития ТЭЛА, несмотря на проводимую антикоагулянтную терапию, стали двусторонний характер тромбоза и наличие онкопатологии. Определены показания к использованию в клинической практике съемных моделей кава-фильтра.

В четвертой главе представлены на основании клинических примеров у пациентов с флеботромбозом варианты тактических решений, которые автор рекомендует использовать для предотвращения первичной либо рецидивной легочной тромбоэмболии. Выбор хирургического вмешательства, направленного на предотвращение ТЭЛА должен быть индивидуализирован с учётом вида тромба, его локализации, наличия или отсутствия предшествующей ТЭЛА, состояния сердечно-лёгочного резерва и коморбидного статуса пациента.

В пятой главе представлен обзор литературы, посвященный роли антикоагулянтов в лечении больных с флеботромбозом и предотвращении ТЭЛА. Дана оценка эффективности проводимого лечения в зависимости от вида применяемого антикоагулянта, предложен способ повышения эффективности терапии нефракционированным гепарином. Наличие наследственных тромбофилий, несмотря на использование антикоагулянтов - неблагоприятный прогностический фактор возможного прогрессирования (рецидива) тромбоза в остром периоде заболевания. Изучено состояние проксимальной части тромба в ходе лечения, динамика реканализации венозных магистралей (в том числе в

отдаленном периоде). Показано, что вероятность перехода флотирующего тромба в неэмболоопасный для тромбоза дистальнее паховой связки выше, чем в илиокавальном сегменте. Вероятность трансформации флотирующей части тромба в пристеночную возрастает с увеличением её протяженности: каждый дополнительный 1 см исходной протяженности увеличивает вероятность уменьшения его длины в процессе лечения в 1,05-1,06 раза (на 5-6%), а для тромбов более 7 см длиной эта вероятность в 1,7 – 1,8 раза выше, чем для менее длинных тромбов, при прочих равных условиях. В 89,1% случаев антикоагулянтная терапия позволила предупредить развитие ТЭЛА либо ее рецидива, либо избежать нисходящего тромбоза НПВ в случае эмболии в кава-фильтр.

Полученные в результате исследования данные легли в основу шестой главы, в которой предложен алгоритм предотвращения первичной либо рецидивной ТЭЛА. В заключении работы дан краткий анализ результатов работы, выводы полностью соответствуют поставленным задачам исследования. Практические рекомендации могут быть использованы в повседневной практике.

Диссертация изложена грамотным литературным языком, легко читается. Принципиальных замечаний по написанной работе нет.

### **Заключение**

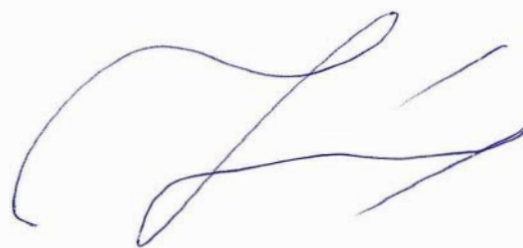
Диссертационная работа Лебедева И.С. «Предотвращение эмболии легочных артерий и её рецидива при венозном тромбозе» является самостоятельным законченным трудом, в котором на основании выполненных автором исследований решена крупная научная проблема - предотвращение первичной либо рецидивной ТЭЛА с использованием антикоагулянтов и, в ряде случаев, эндоваскулярных либо прямых хирургических методов, что имеет важное научно-практическое значение для хирургии.

Диссертация соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени согласно п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации

№ 842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановления Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г. и № 748 от 02.08.2016 г.), а ее автор Лебедев И.С. заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.17 – хирургия.

### ОФИЦИАЛЬНЫЙ ОППОНЕНТ:

Доктор медицинских наук,  
старший научный сотрудник отделения  
неотложной сосудистой хирургии  
ГБУЗ научно-исследовательского  
института скорой помощи  
им. Н.В. Склифосовского ДЗ г. Москвы  
Кунгурцев Евгений Вадимович



«10» \_\_\_\_\_ 2020 г.

Подпись доктора медицинских наук, Кунгурцева Евгения Вадимовича старшего научного сотрудника отделения неотложной сосудистой хирургии ГБУЗ научно-исследовательского института скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗ г. Москвы

«Заверяю»

**Ученый секретарь НИИ скорой помощи**

им. Н.В. Склифосовского, д.м.н.




Г.В. Булава

«13» \_\_\_\_\_ 2020г

Государственное бюджетное учреждение  
здравоохранения города Москвы «Научно-  
исследовательский институт скорой помощи им.  
Н.В. Склифосовского Департамента  
здравоохранения города Москвы»

129010, Москва, Большая Сухаревская площадь,  
дом 3  
Тел.: 8 (495) 608-99-65, 8 (495) 620-10-65  
<http://www.sklifos.ru/>